FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1961

THÈSE

n° 1106

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Francy BINEAU

né le 18 mai 1931 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

ERGOTAMINE ET SPASMES VASCULAIRES

Président : M. MOUQUIN, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. – 8, RUE DANTE · PARIS-V

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1961

THÈSE

n°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Francy BINEAU

né le 18 mai 1931 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

ERGOTAMINE ET SPASMES VASCULAIRES

Président : M. MOUQUIN, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE · PARIS-V

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Buillard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Gastinel (P.), Guillain (G.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquet (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis, Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN ..... Léon BINET
Membre de l'Institut
ASSESSEUR ..... Jean Verne.

I. - PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
" " (Prof. à titre personnel)	ETTORI (J.)
" " (Prof. à titre personnel)	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports	CHAILLEY - BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
" " (Prof. à titre personnel)	BOURLIERE (F.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales (Beaujon	SICARD (A.)
(Cochin	N.
(Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
(Pitié	CORDIER (G.)
(Saint-Antoine	GOSSET (J.)
(Salpétrière	MOULONGUET (P.)
(Tenon	LORTAT-JACOB (J.L.)
Clinique chirurgicale infantile et orthopédique (Enfants-Malades).....	FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART D'ALLAINES (F. de
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538121_0012

Clinique endocrinologique (Pitié) ..... DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale
(Enfants-Malades) ..... LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca) ..... FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et
syphilitiques (St-Louis) ..... DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants
(Enfants-Malades) ..... CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses
(Claude-Bernard) ..... MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et
de l'encéphale (Ste-Anne) ..... DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques
(Necker) ..... HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais) ..... MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux
(Salpétrière) ..... N.

Cliniques médicales
(Boucicaut ..... LENEGRE (J.)
(Broussais ..... SOULIE (P.)
(Cochin ..... JUSTIN-BESANCON (L.)
(Cochin ..... BROUET (G.)
(Hôtel-Dieu ..... BARIETY (M.)
(Pitié ..... DREYFUS (G.)
(St-Antoine ..... KOURILSKY (R.)

Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et
climatologie (Bichat) ..... DEBRAY (G.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais) ..... GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des
maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu) ..... DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié) ..... DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpétrière) ..... GARCIN (R.)

Cliniques obstétricales
(Baudelocque ..... LACOMME (M.)
(Foch (Suresnes) ..... MERGER (R.)

Clinique obstétricale et gynécologique
(Port Royal) ..... VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu) ..... RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique
(Lariboisière) ..... AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture
(St-Vincent de Paul) ..... LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale
(Enfants-Malades) ..... MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec) ..... BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile
(Salpétrière) ..... MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et
sociale (Cochin) ..... COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié) ..... DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale
(Vaugirard) ..... N.
Clinique thérapeutique médicale
(St.-Antoine) ..... LEMAIRE (A.)

Clinique urologique (Cochin) ..... N.
Embryologie ..... GIROUD (A.)
" (Prof. à titre personnel) ..... TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière) ..... SEZE (S. de)
Histologie ..... VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau) ..... TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive ..... JOANNON (P.)
" " (Prof. à titre personnel) .... DEPARIS (M.)
Médecine du travail ..... DESOILLE (H.)
Médecine légale ..... PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie) ..... FASQUELLE (R.)
Parasitologie ..... GALLIARD (H.)
" (Prof. à titre personnel) ..... BRUMPT (D.C.)
Pathologie chirurgicale ..... COUVELAIRE (R.)
" (Prof. à titre personnel) ..... LAURENCE (G.)
Pathologie exotique ..... LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée ..... MERKLEN (F.P.)
Pathologie médicale ..... MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire ..... TURIAF (F.)
Pathologie et thérapeutique générales ..... BOUDIN (G.)
Pharmacologie ..... CHEYMOL (J.)
" (Prof. à titre personnel) ..... LEVY (Mlle J.)
Physiologie ..... BINET (L.)
" (Prof. à titre personnel) ..... BARGETON (D.)
" (Prof. à titre personnel) ..... PAROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricale ..... LEPAGE (F.)
Physique médicale ..... DOGNON (A.)
" (Prof. à titre personnel) ..... DJOURNO (A.)
Radiologie médicale ..... DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale ..... LEGER (L.)
Thérapeutique ..... CONTE (M.)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

	MM.		MM.
Anatomie	CABROL (CABROL (C.)	Ophtalmologie	BREGEAT (P.)
	COUINAUD (C.)		SARAUX (H.)
	OLIVIER (G.)		
Anatomie pathologique	GAUTIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch	Orthopédie	JUDET (R.)
			RAMADIER (J.)
	BUSSER (F.)	Oto-rhino-Laryngologie	
	GOUYGOU (Ch.)		DEBAIN (J.)
	ORCEL (L.)	Parasitologie	CHABAUD (A.)
	PAILLAS (J.)		BARCAT (J.)

Anesthésiologie	(VOURC'H (G.)
	(BARBIER (P.)
Bactériologie	(CHRISTOL (D.)
	(TOURNIER (P.)
	(DESGREZ (P.)
Biochimie	(pr. s. ch.
médicale	(POLONOVSKI (J.)
	(conf.
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports...	(PLAS (F.)
	(DENOIX (P.)
Carcinologie....	(MATHE (G.)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
	(BILSKI-
Hématologie	(PASQUIER (G.)
	(DAUSSET (J.)
	(COUJARD (R.)
	(pr. s. ch.
Histologie	(MAROIS (M.)
	(RACADOT (J.)
Hydrologie	(CORNET (A.)
	(BOYER (J.)
	(pr. s. ch.
Hygiène	(CORRE-HURST
	(Mme. L.)
Maladies	(BASTIN (R.)
infectieuses....	(DUPONT (V.)
	(DEROBERT (L.)
	(pr. s. ch.
Médecine	(HADENGUE (A.)
légale	(FOURNIER (E.)
	(GUENIOT (M.)
Médecine du	(
Travail	(ALBAHARY (C.)
Neurologie	(LHERMITTE (F.)
	(GRANJON (A.)
	(HERVET (E.)
	(LE LORIER (G.)
Obstétrique	(MORIN (P.)
	(MUSSET (R.)
	(ROBEY (M.)
	(THOYER ROZA
	((J.)
	(JOSEPH (R.)
	(MANDE (R.)
Pédiatrie-	(MOZZICONACCI
Puériculture..	((P.)

	(BINET (J.B.)
	(CAUCHOIX (J.)
	(CHATELIN (C.L.)
Pathologie chi-	(DUBOST (Ch.)
rurgicale	(FAUREL (J.)
	(FLABEAU (F.)
	(GERMAIN (A.)
	(LOYGUE (J.)
	(MERCADIER
	(PERROTIN (J.)
	(ROBERT (H.)
	(THOMERET (G.)
Pathologie	
exotique	(SCHNEIDER (J.
	(CROSNIER (J.)
	(HARTMANN (L.)
Pathologie	(LOEPER (J.)
expérimentale	(MAURICE (J.)
	(RICHET (G.)
	(AUSSANAIRE (M.)
	(BOUR (H.)
	(BOUVIER (J.)
	(BOUVRAIN (Y.)
	(BRICAIRE (H.)
	(BRISSAUD (H.)
	(BROCARD (H.)
	(BUGE (A.)
	(CASTAIGNE (P.)
Pathologie	(m. conf.
médicale	(CATINAT (J.)
	(CONTAMIN (F.)
	(COURY (C.)
	(FREZAL (J.)
	(HOUSSET (E.)
	(LAROCHE (Cl.)
	(LESOBRE (R.)
	(MACREZ (C.)
	(NICK (J.)
	(PEQUIGNOT (H.)
	(pr. s. ch.
	(ROYER (P.)
	(WOLFROMM (R.)
Pneumo-	
phtisiologie	(KREIS (B.)
Psychiatrie	(PICHOT (P.)
Psychiatrie	(
infantile	(DUCHE (D.)
Rhumatologie	(DELBARRE (F.)
	(CERNEA (P.)
	(CHAPUT (Mme. A.)
Stomatologie.....	(m. c. agr.
	(GRELLET (M.)

	(POLONOVSKI (C.)		
	(MOSSIER (A.)		(CHASSAGNE (P.)
	(BOISSIER (J.)	Thérapeutique	(LAMOTTE (M.)
Pharmacologie	(LECHAT (P.)		
Physiologie	(DEJOURS (P.)		
Physique	(GOUGEROT (L.)	Urologie	(QUENU (L.)
médicale	(m. conf. pr. s. ch.		
	(KELLERSHOHN		

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Anatomie	(DEBEYRE		(GRASSET (J.)
		Clinique	(MAYER (M.)
	(ABOULKER (P.)	obstétricale	(RAVINA (J.)
	(AMELINE (A.)	Clinique	(DESVIGNES (P.)
	(HUGUIER (J.)	ophtalmolog.....	(OFFRET (G.)
Clinique	(OLIVIER (C.)	Clinique oto-	
chirurgicale	(PADOVANI (P.)	rhino-laryngo-	
	(POILLEUX (F.)	logique	(MADURO (R.)
	(ROUX (M.)	Clinique pédia-	
	(VERNE (J.M.)	trique et puéri-	
		culture	LAPLANE (R.)
	(DOMART (A.)	Clinique	
Clinique	(PERRAULT (M.)	psychiatrique	BARUK (H.)
médicale	(RAMBERT (P.)	Clinique	
	(THIEFFEY (S.)	urologique	KUSS (R.)
		Médecine légale ...	GAULTIER

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie	RUDLER (J.) pr. s. ch.

V - CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaires	Mmes. BEURLAND (H.), Mlle CHANTREUIL (G., Mme. ROCHE L.

Conservateur en Chef	M. le Docteur HANN (A.)
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P.)
	Mmes. CONTET (J.), FORGET (F.)
Bibliothécaires	Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

oOo

TABLE DES MATIERES

pages

I - Introduction et Historique 1

II - Pharmacologie et toxicité 6

III - Physiopathologie des céphalées vasomotrices 10

IV - Modalités thérapeutiques 13

V - Les spasmes vasculaires par dérivés de l'ergot 16

VI - Conclusions 23

VII - Bibliographie.

A mes parents,

Source de mon bonheur.

A tous les miens,

Qui au cours de mes études, m'ont apporté le réconfort de leur tendresse.

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur MOUQUIN

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette Thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'assurance de notre profonde gratitude.

I - INTRODUCTION ET HISTORIQUE.

Les migraines, qui étiologiquement désignent une douleur interessant la moitié du crâne, sont caractérisées par des accès de céphalalgies intenses, ayant pour siège généralement unilatéral les régions temporale et orbitaire ; il s'y ajoute un malaise général, des nausées et vomissements. Telle est la définition clinique classiquement admise.

Mais on a pu mieux approcher du phénomène physiopathologique qui préside à ces accès migraineux et le rattacher à une vasodilatation des vaisseaux de la région crânienne.

Cette notion a eu pour corollaire de tenter de traiter les accès migraineux irréductibles ou récidivants par des vasoconstricteurs, au nombre desquels il était logique de faire figurer les dérivés de l'ergot de seigle.

Mais ces préparations ne sont pas dénuées de toxicité, l'ergotisme est l'expression qui désigne une intoxication qui peut être aiguë mais surtout chronique à la suite de doses élevées ou trop répétées de dérivés de l'ergot de seigle.

Or précisément dans l'indication particulière qu'est la migraine se trouvent réunies toutes les conditions susceptibles de favoriser les accidents :

- tout d'abord, le caractère récidivant des accès, ce qui implique la répétition des traitements ;

- ensuite, la particulière tolérance des migraineux vis-à-vis de l'ergotamine, d'où élévation et répétition des doses.

Nous avons pu prendre connaissance de quelques accidents survenus au cours de traitements par les dérivés de l'ergot de seigle; ils ont tous été provoqués par les propriétés vasoconstrictrices du produit et ont pris toujours la forme de spasmes vasculaires :

- spasmes généralisés à la musculature lisse,

- spasmes vasculaires, avec lésions de gangrène,

- spasmes coronariens enfin, avec syndrome angineux et, à l'extrême, l'infarctus du myocarde.

Il faut donc être prudent dans le choix des indications de cette thérapeutique dans ses modalités posologiques, dans la surveillance des malades traités.

L'ergot est un champignon qui attaque certaines graines et certaines plantes dans les diverses parties du globe. Il est obtenu à partir du seigle contaminé. Son emploi dans le traitement des migraines a été conseillé par THOMSEN dès I898. La découverte des propriétés sympatholytiques de l'ergot de seigle date de I907 et elle a été dûe à BARGER et DALE. Puis on isola l'ergotoxine, le premier alcaloïde doué de propriétés ocytociques. En I92I, le tartrate d'ergotamine est synthétisé. Par la suite, de nombreuses applications cliniques du dérivé ont été proposées, en tête desquelles nous retrouvons la migraine. Ce fut bientôt le traitement le plus populaire des céphalées, en particulier lorsque le tartrate d'ergotamine fut préparé sous la forme de suppositoire. L'usage en fut inconsidéré et les accidents commencèrent à se produire. Par voie buccale comme par voie parentérale, les dérivés de l'ergot de seigle se sont montrés capables de provoquer des spasmes et la gangrène.La physiopathologie de ces accidents toxiques a été bien étudiée en particulier par des artériogrammes pratiqués lors de la phase spastique. J.R. YOUNG et A.W. HUMPHRIES viennent de rapporter un cas d'artériospasme par intoxication à l'ergot de seigle ayant nécessité une sympathectomie lombaire et une libération péri-artérielle.

En I948, CLEVELAND et KING ont publié un cas de gangrène secondaire à la prise de tartrate d'ergotamine pour migraine. Deux ans plus tard, THOMPSON et ses collaborateurs ont observé une vasoconstriction prolongée de même cause toxique ayant évolué vers la guérison. FUCHS et BLUMENTHAL précisent les indications et modalités du traitement des migraines par les préparations de l'ergot de seigle. PETERS et HORTON, en I95I, dénoncent les excès du traitement ergotaminique et les effets du sevrage chez les sujets accoutumés à l'ergot de seigle. SAVINI, deux ans plus tard, fait un exposé sur les substances synthétiques dérivées de l'ergotamine et en décrit les propriétés sympatholytiques et ocytociques. Pour atténuer les effets trop vasoconstricteurs du tartrate d'ergotamine, on a associé au produit de la caféine. SWIRSKY en I954, DUBARRY et BOUCHARENC, la même année, en montrant l'interêt thérapeutique. ROTHLIN et FANCHAMPS,

en I955, exposent des données nouvelles concernant la pharmacologie de l'ergot de seigle dont E.PARIS précise le dosage sur les alcaloïdes du produit. LATOUR montre les aspects de l'ergotisme et les éléments de son diagnostic (I955). FRIEDMAN et VON STORCH apportent une notion nouvelle qui explique les accidents: la particulière tolérance des migraineux vis-à-vis de l'ergotamine et de ses dérivés. Notion reprise par BRAZIL. En France, ZOZAYA montre les ressources des alcaloïdes hydrogénés de l'ergot de seigle dans le traitement des troubles circulatoires périphériques. PICHLER et ses collaborateurs, en I956, montrent que les effets circulatoires périphériques du tartrate d'ergotamine sont très justifiés dans le traitement de la migraine. HEPPNER précise la pathogénie de la migraine (Vienne I957.).

Mais voici, en I960, une complication dramatique de l'emploi thérapeutique des dérivés de l'ergot de seigle : un infarctus du myocarde, observé par GOLDFICHER ; BLUMENTHAL et FUCHS n'en préconisent pas moins le tartrate d'ergotamine par voie sublinguale.

BERGOUIGNAN et SEILHEAN étudient les céphalées vasomotrices et les migraines et leur réponse aux nouveaux dérivés de l'ergot de seigle.

Tout récemment enfin, en I96I, YOUNG et HUMPHRIES ont vu survenir un artériospasme grave après l'administration de suppositoires de tartrate d'ergotamine pour migraine.

Nous nous trouvons donc devant une question à l'ordre du jour et du domaine de la pratique médicale quotidienne. Nous envisagerons successivement :

- la pharmacologie avec la toxicité de l'ergot de seigle et de ses dérivés ;

- La physiopathologie des céphalées vasomotrices

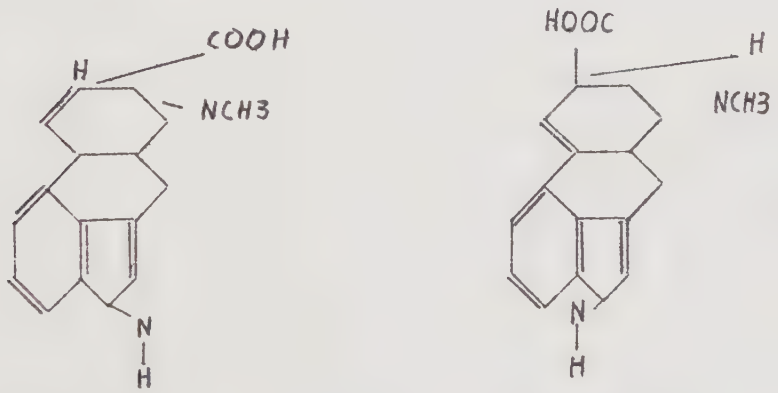
- les modalités thérapeutiques dans l'utilisation des alcaloïdes de l'ergot pour traiter les céphalées vasomotrices ;

- enfin les accidents possibles des dérivés de l'ergot, ces spasmes vasculaires, générateurs d'accidents anatomocliniques variables selon le siège de la vasoconstriction : spasmes plus ou moins généralisés à la musculature lisse et artérielle, spasmes vasculaires des extrémités, assez intenses et durables pour entraîner la formation de gangrène, spasmes coronariens enfin, pouvant aller jusqu'à la réalisation d'un véritable infarctus du myocarde.

Il faut donc savoir utiliser ce vasoconstricteur avec prudence, en choisissant bien ses indications, sa posologie, et en surveillant les effets.

II - PHARMACOLOGIE ET TOXICITE.

Les différentes substances connues dans l'extrait d'ergot de seigle sont liées à une fraction polypeptidique, ce qui a compliqué les recherches chimiques. C'est en comparant les propriétés des alcaloïdes de la série naturelle D à celles de leurs isomères optiques de la série L que l'on a pu commencer à étudier la spécificité d'action des alcaloïdes de ce groupe. Ces isomères sont dérivés des deux acides :



LYSERGIQUE et ISOLYSERGIQUE

On sait aujourd'hui qu'en ce qui concerne l'action sur les vaisseaux, l'ergotinine est trois cents fois moins active que l'ergotamine ; il existe un écart analogue entre les isomères. L'étude des dérivés dihydrogénés des alcaloïdes naturels, en particulier les dérivés de l'acide dihydrolysergique, a permis de constater que la molécule de la dihydro-ergotamine conservait

les propriétés sympatholytiques de l'alcaloïde naturel.

Il existe plus de deux cents dérivés synthétiques possédant les propriétés sympatholytiques des alcaloïdes naturels de l'ergot de seigle. Certains seulement ont été retenus pour l'emploi médicamenteux, soit comme ocytociques, soit comme sympatholytiques et vasoconstricteurs en pathologie vasculaire. Ceux-là seuls nous interessent ici.

Tous les alcaloïdes de l'ergot de seigle sont dérivés de l'acide lysergique et sont étroitement apparentés du point de vue chimique et pharmacologique. Ils se présentent par paires, en stéréo - isomères, les lévogyres possédant une activité pharmacologique supérieure à celle des dextrogyres.

Les isomères lévogyres des alcaloïdes de l'ergot peuvent être divisés en trois groupes :

- L'ergotamine,
- L'ergotoxine,
- L'ergonovine.

Les deux premiers sont des dérivés polypeptidiques de l'acide lysergique, l'ergonovine est plus simple, c'est un amino-alcool fixé au noyau de l'acide lysergique.

Les alcaloïdes de l'ergot provoquent de puissantes réactions au niveau du système nerveux central et de plus, ceux qui contiennent une chaine latérale polypeptide ont également une autre propriété : le blocage adrénergique. Ils agissent aussi en excitant ou en déprimant les centres nerveux. Mais surtout, leurs propriétés les plus remarquables s'exercent sur la musculature lisse qu'ils stimulent au niveau de nombreux organes. L'ergotamine peut agir comme un vasoconstricteur coronarien direct. Expérimentalement, il a été démontré que l'ergotamine ainsi que la dihydroergotamine provoquaient une vasoconstriction des artères extra-crânienne, branches de la carotide externe, et paraissaient augmenter la circulation cérébrale, probablement en dilatant les branches de l'artère carotide interne. Les alcaloïdes de l'ergot possèdent une activité de blocage adrénergique considérable, mais

il ne semble pas que celle-ci s'exerce aux doses utilisées dans le traitement qui nous interesse, celui de la migraine.

L'hydrogénation diminue la capacité de stimuler la musculature lisse, et en même temps augmente l'activité de blocage adrenergique des alcaloïdes naturels. Pour l'usage thérapeutique, l'hydrogénation diminue l'efficacité.

Les effets physiologiques des dérivés de l'ergot sont extrémement variables d'un sujet à l'autre, voire même d'un jour à l'autre chez un même sujet. Parfois on verra survenir une bradycardie et une augmentation de la pression artérielle et cérébrospinale. On a constaté des retards de l'évacuation gastrique par action directe sur la musculature lisse. Pourtant l'effet émétisant reconnu semble être d'origine centrale.

Les manifestations toxiques provoquées par l'ergotamine sont essentiellement :

- les nausées et vomissements,
- les spasmes coronariens par effet vasoconstricteur sur les vaisseaux coronariens,
- les crampes musculaires, dans les membres inférieurs, dans la région cervicale, probablement par spasme vasculaire et ischémie,
- l'ergotisme enfin qui, à son stade initial, est caractérisé par la cyanose, l'engourdissement, les paresthésies des extrêmités, et à son stade extrême, la gangrène.

Toutefois l'ergotisme paraît rare et nécessite, pour apparaître, des facteurs favorisants, individuels, par exemple des troubles de la fonction hépatique, ou une maladie vasculaire périphérique. L'ergotisme est exceptionnel dans le traitement des migraines, bien que les doses prises soient parfois élevées et leur administration prolongée. Des malades ont pu recevoir des quantités allant, jusqu'à mille, ou mille cinq cents milligrammes en une période de six années sans présenter aucun signe toxique. Des injections quotidiennes de 0,5 mg pendant plusieurs années

ont été bien tolérées.

Pourtant, il existe un certain nombre d'observations qui prouvent que cette tolérance n'est pas constante , déclanchement de crises angineuses, troubles pseudo-angineux à la suite de l'administration d'ergotamine ou de dihydroergotamine, spasmes vasculaires périphériques, avec manifestations subjectives et objectives, nous verrons que de tels accidents sont possibles et d'une certaine gravité. Il n'est pas rare que chez ces malades intolérants, une affection cardiologique soit présente, mais ce n'est pas toujours le cas.

Il ne faut donc pas oublier que les dérivés de l'ergot possèdent du fait même de leurs propriétés vasoconstrictrices le pouvoir de déclencher des réactions vasculaires nocives et que si, dans l'ensemble, les sujets à tendance migraineuse offrent une particulière tolérance vis-à-vis de ces produits, d'autres, au contraire, vont y répondre par des phénomènes toxiques alarmants.

III - PHYSIOPATHOLOGIE DES CEPHALEES VASOMOTRICES.

On place aujourd'hui la migraine parmi les céphalées d'origine vasculaire, vasomotrice plus précisément.

Dans les céphalées migraineuses, on a d'abord exclusivement incriminé une distension de certaines branches de la carotide externe, en particulier la temporale superficielle et la méningée moyenne. Pourtant, avec une meilleure étude, la céphalée migraineuse est apparue comme échappant à la règle des douleurs d'origine vasculaire. Car ces douleurs, par exemple l'artérite des membres inférieurs, la coronarite, traduisent habituellement une ischémie, avec son corollaire, l'anoxie tissulaire. Dans la céphalée vasomotrice, il semble qu'une distension vasculaire soit en cause, et sans doute aussi une hypérémie localisée.

Plus récemment, on s'est demandé si la céphalée migraineuse n'était pas plus complexe qu'une simple distension artérielle. On a fait intervenir une béance des courts circuits artérioveineux du territoire responsable de la céphalalgie. En s'ouvrant au maximum au cours de la crise douloureuse, ces courts-circuits priveraient de sang le réseau capillaire nutritif, d'où anoxie tissulaire (HEYCK), ce que paraît confirmer des dosages de l'oxygène artériel et veineux. En somme, la migraine correspondrait aux ischémies des extrêmités avec troubles trophiques, dûes à l'ouverture de shunts artérioveineux par béance des canaux de Sucquet : ainsi se constituent des lésions trophiques palmo-plantaires.

Mais d'autres hypothèses ont été soulevées pour le cas particulier des céphalées migraineuses : celle en particulier qui accorde un rôle important aux sphincters artériolaires précapillaires du territoire carotidien. Lors d'une première phase de l'accès, il y a vaso-constriction, comme le montrent les signes cliniques,par exemple la pâleur. Cette vaso-constriction serait liée à la fermeture des sphincters précapillaires dans le territoire responsable de la céphalée. Puis vient une seconde phase, où s'installerait une distension active, unilatérale, responsable de la migraine. Il y aurait donc inversion qu'explique la règle de LERICHE : sucession vaso-constriction-vaso-dilatation.

Il devient ainsi difficile de se représenter la crise douloureuse uniquement par une distension de certaines branches de la carotide externe. Cette distension existe certes, mais elle n'est qu'un chainon dans un cycle plus complexe de phénomènes vasculaires.

C'est vers la recherche de substances chimiques endogènes dont la libération rendrait compte des phénomènes vasomoteurs constatés, que de nouvelles perspectives se sont ouvertes. Ces substances endogènes libérées pourraient agir en favorisant des modifications tissulaires, avec troubles de la perméabilité vasculaire, formation d'oedème local, ou en abaissant le seuil de la sensibilité douloureuse dans le territoire migraineux.

On a incriminé la plupart des métabolites susceptibles de favoriser ces troubles :

- l'histamine d'abord, dont les effets expérimentaux et cliniques pourraient être invoqués ; à vrai dire cette façon de voir est aujourd'hui assez délaissée ;

- l'acétylcholine ensuite, dont les propriétés sont vaso-dilatatrices ; mais son intervention dans l'accès migraineux n'est pas encore vérifiée ;

- la sérotonine surtout, base indolique provoquant une vaso-dilatation cutanée, un oedème local, et qui injectée expérimentalement dans le voisinage d'un vaisseau dilaté

(par un bain chaud) déclenche une céphalée unilatérale proche de l'accès migraineux. Pourtant, par voie veineuse, ou injectée dans le scalp, la sérotonine ne provoque pas de céphalée.

Mais on remarque que les substances antagonistes ou inhibitrices de la sérotonine se sont montrées efficaces dans le traitement de certaines céphalées, ce qui remet à l'honneur l'intervention de la sérotonine.

Des produits anti-sérotonines sans effets de vaso-constriction ont été efficaces dans des migraines typiques rebelles aux traitements classiques, dans des syndromes para-migraineux répondant au syndrome de vaso-dilatation hémicéphalique de PASTEUR VALLERY RADOT et BLAMOUTIER (ou à la céphalée histaminique de HORTON) de même dans les céphalées vaso-motrices diffuses, ces anti-sérotonines paraissent agir. Il apparaît ainsi possible que bien des médicaments efficaces dans le traitement des céphalées migraineuses agissent non pas par la vaso-constriction qu'elles provoquent, mais plutôt en neutralisant certaines substances endogènes libérées au cours de la crise. Les auteurs américains ont parlé, à l'origine de la douleur migraineuse, d'une substance algogène déterminée, dite "headache substance", non encore précisée dans sa nature et son apparition.

On arrive ainsi, sans rejeter la nature vaso-constrictrice de l'accès migraineux, à la considérer comme secondaire à une perturbation humorale, biochimique, qui elle-même doit obéir à des conditions d'apparition qui restent à étudier, comme reste à préciser la nature chimique exacte de cette substance algogène. Le fait pourtant que les anti-sérotonines sont efficaces, oriente pour l'avenir les recherches biochimiques concernant la physiopathologie de la crise migraineuse, encore bien obscure sur la plupart des points.

IV - MODALITES THERAPEUTIQUES.

Les dérivés hydrogénés de l'ergot de seigle, sont utilisés dans le traitement de syndromes circulatoires périphériques divers, chaque fois que l'on recherche un effet vasodilatateur. En même temps, on assure une action anti-algique, sédative, que G. ZOZAYA dit avoir obtenue dans l'artériosclérose ablitérante, dans la maladie de Buerger, dans certaines embolies artérielles, dans certaines thromboses veineuses, dans certains syndromes du scalène et dans les gelures.

Pour limiter l'effet vasoconstricteur puisqu'aussi bien il n'est sans doute pas l'élément décisif ni surtout unique de l'action thérapeutique des dérivés de l'ergot de seigle, on a associé ces dérivés et la caféine, vasodilatatrice. On obtient ainsi une médication sympathicolytique et parasympathicomimétique qui paraît agir en empêchant la vasodilatation cérébroméningée responsable des troubles migraineux. DUBARRY a obtenu des résultats positifs dans 75°/o des cas à condition de traiter précocement l'accès, à sa phase initiale de vasoconstriction.

En 1954, SWIRSEY a utilisé une association de tartrate d'ergotamine et de caféine non plus par voie buccale ou sublinguale, mode d'administration rendu difficile du fait des fréquentes nausées qui accompagnent l'accès migraineux mais par voie rectale, sous forme de suppositoires. Il semble d'ailleurs, nous y reviendrons, que ce mode d'administration, facile ait été

trop largement utilisé par un public non averti des dangers que présentait cette drogue, ce qui entraîna les accidents observés.

SWIRSKY a donc traité vingt huit malades atteints d'accès migraineux par des suppositoires de tartrate d'ergotamine-caféine. Un seul suppositoire a généralement suffi à juguler la douleur migraineuse en l'espace d'une heure au plus. Ce traitement est efficace chez les malades répondant aux préparations d'ergot administrées par d'autres voies et lorsque l'administration buccale ou parentérale n'est pas possible, ou mal tolérée.

Pourtant BLUMENTHAL et FUCHS sont demeurés fidèles à l'administration sublinguale de préparations de tartrate d'ergotamine. Une nouvelle formule soluble dans la salive a été expérimentée chez trente et un sujets atteints de migraine vasculaire. Pour le traitement de la crise aiguë, le malade doit placer dès le début des symptômes une tablette de tartrate d'ergotamine sous la langue et attendre sa délitescence complète avant de manger, boire, fumer, parler, mastiquer, ce qui demande de quinze à vingt minutes. Pourtant l'effet a paru plus satisfaisant avec une délitescence plus rapide, en trente à soixante secondes. Le malade prend dès le début de la crise une tablette de deux milligrammes de tartrate d'ergotamine et répète cette dose toutes les quinze minutes, jusqu'à disparition de la douleur, ou jusqu'à la prise totale de trois tablettes.

Sur trente un malades, vingt et un ont été complètement soulagés, le plus souvent après deux ou quatre milligrammes de tartrate d'ergotamine. Deux malades n'ont pas suivi les consignes et trois autres n'ont pas eu de résultats. Cinq malades sur trente et un ont signalé un état légèrement nauséeux, les autres n'ont eu aucun effet secondaire. Cette étude, concluent BLUMENTHAL et FUCHS, prouve que l'administration sublinguale d'une tablette très soluble de tartrate d'ergotamine fera fréquemment avorter une crise de céphalée vasculaire, ou au moins en réduira l'intensité.

SCHILLER, chez quarante deux malades, a comparé les effets de divers moyens thérapeutiques :

- blocage par une solution de cocaïne du ganglion sphéno-palatin,

- désensibilisation histaminique,

- enfin, injections sous-cutanées préventives de tartrate d'ergotamine, les ampoules étant dosées à zéro, vingt-cinq et zéro, cinquante milligrammes de produit. Les injections ont été faites quotidiennement, pendant une semaine, puis ensuite chaque fois que les crises se sont reproduites.

Par voie buccale également, SCHILLER a utilisé le tartrate d'ergotamine à des fins préventives. Mais la voie parentérale lui semble plus justifiée et lui a donné de bons résultats. Les doses nécessaires ont été importantes et n'assurent au mieux qu'un effet de protection de douze heures au plus. L'accès avorte, mais peut fort bien se reproduire peu après.

- .. -

V - LES SPASMES VASCULAIRES PAR DERIVES DE L'ERGOT.

Le traitement des douleurs migraineuses par le tártrate d'ergotamine est donc fondé sur quelques principes :

- la notion d'une vasodilatation à la base même de l'accès douloureux ;

- les propriétés vasoconstrictrices des dérivés de l'ergot de seigle.

On recherche donc une constriction vasculaire et on l'obtient. Mais est-elle sans risques ?

Il semble qu'on puisse répondre par la négative et si les accidents vasculaires restent rares au regard du nombre élevé de maladies traitées, ils revêtent parfois une grosse importance, une certaine gravité, qui incitent à reconsidérer avec plus de prudence les modalités de cette thérapeutique.

YOUNG et HUMPHRIES ont montré que l'administration de suppositoires de tartrate d'ergotamine dans le traitement des accès migraineux pouvait entraîner des artériospasmes graves dont la réalité a été établie par des artériogrammes et par la nécessité de l'efficacité d'une sympathectomie périartérielle.

Une femme de 42 ans consulte pour des accès migraineux récidivants et graves à topographie temporale et sus-orbitaire. Ces crises remontent à l'enfance et se reproduisent depuis 35 ans. Elles s'accompagnent de nausées et vomissements ; elles

résistent à la plupart des médications antimigraineuses, y compris le tartrate d'ergotamine par voie buccale. Depuis deux ans la malade emploie avec plus de résultats les suppositoires de tartrate d'ergotamine et depuis deux mois elle en a multiplié l'administration. Il y a quelques semaines elle a noté un certain engourdissement des doigts de la main gauche et une douleur à la marche dans les membres inférieurs, ce dernier symptôme ne datant que de deux jours. L'examen physique révèle un murmure systolique apical et surtout l'absence de pouls aux extrêmités, ainsi qu'à l'artère fémorale. Pourtant, les membres inférieurs sont de température et de couleur normales. Aux membres supérieurs, le pouls est normal.

On porte le diagnostic de céphalées vasculaires, avec état de tension et d'anxiété et intoxication possible par les dérivés de l'ergot. Dans les jours qui suivent, la douleur s'accentue, au repos et la nuit, au niveau des membres inférieurs qui deviennent froids, pâles, cyanosés et anesthésiés. Cette ischémie sévère fait soupçonner la présence d'un thrombus et une aortographie et une artériographie fémorale bilatérale sont pratiquées immédiatement. On ne trouve aucun signe d'occlusion artérielle, mais une forte diminution du calibre des fémorales des deux côtés. Une laparotomie est alors faite, l'aorte abdominale est explorée: il n'y a ni thrombus, ni embolie à son niveau. Les artères fémorales sont extrêmement spasmées, mais perméables. On injecte in situ une solution de priscoline et de chlorhydrate de procaïne, sans obtenir d'effet spasmolytique. On procède alors à une sympathectomie lombaire bilatérale, sans que les extrêmités reprennent leur coloration normale. C'est alors que l'on pratique la libération périartérielle de l'aorte, des deux iliaques et des deux fémorales, ce qui assure un relâchement du spasme artériel et une recoloration des pieds. Au moment de la fermeture des incisions, le pouls fémoral est réapparu des deux côtés, mais l'oscillométrie demeure absente aux extrêmités. Après une période de vingt quatre heures, l'injection intra-veineuse lente de cent milligrammes

d'acide nicotinique puis de chlorhydrate de papaverine n'entraîne qu'un faible et lent retour à la température et à la coloration normale. Ce n'est qu'à la soixante douzième heure post-opératoire que tous les pouls sont redevenus normaux, sauf le pouls pédieux gauche, toujours absent. Une nouvelle artériographie fémorale bilatérale huit jours plus tard montre que le calibre des artères est redevenu normal. Une biopsie de la pédieuse montre une fibrose de la sous-intima et de la média. Deux mois plus tard, tout est rentré dans l'ordre, il n'y a pas de claudication, mais les accès migraineux se reproduisent comme précédemment. Il est certain que les doses de tartrate d'ergotamine administrées par suppositoires ont été excessives ; la dose maxima devant être huit milligrammes, soit quatre suppositoires par semaine, ou deux suppositoires par crises, à condition que la fréquence de celles-ci ne dépasse pas deux par semaine. Il faut absolument s'en tenir à ces restrictions et aussi prendre en considération les contre-indications du produit : toute maladie vasculaire oblitérante, toute affection coronarienne, toute atteinte rénale ou hépatique, en outre : les états de thyréotoxicoses, la maladie de Basedow, la grossesse, les suites de couches fébriles, toute infection ou intoxication aiguë, représentent des contre-indications formelles à l'emploi du tartrate d'ergotamine. Le foie est le siège de la détoxication des produits de l'ergot et toute atteinte de la fonction hépatique risque d'élever les taux sanguins du médicament. La thyroxime prolonge l'action des alcaloïdes, peut-être par retard de leur élimination ou de leur destruction. Les thyréotoxicoses représentent donc des contre-indications au traitement par tartrate d'ergotamine.

FUCHS et BLUMENTHAL ont vu survenir dans un cas des douleurs précordiales du type angineux, avec apparition sur les tracés électrocardiographiques, d'anomalies de la série coronarienne. Il faut opposer cette observation clinique aux constatations expérimentales chez l'animal, qui ont été plutôt en faveur d'une

action eucardique des alcaloïdes de l'ergot de seigle. Mais le malade de FUCHS et BLUMENTHAL était en état de dénutrition profonde du fait d'une anorexie et de nausées et vomissements entraînant une perte pondérale de treize kilos en six mois.

Une femme de 41 ans est atteinte de crises migraineuses depuis l'âge de 10 ans. Ces crises se reproduisent périodiquement et persistent vingt quatre à trente six heures en l'absence de traitement. Elles s'accompagnent souvent de vertiges et les règles donnent lieu à des vomissements, des étourdissements, mais sans céphalées. Les accès migraineux comportent toujours des nausées et des vomissements. La mère et un frère de la malade présentent des crises analogues. Il n'y a aucun antécédent personnel de cardiopathie.

L'examen clinique est négatif, la tension artérielle est à 12-8,5, les examens de laboratoire, les clichés radiologiques sont normaux. A ce moment l'électrocardiogramme pris en trois dérivations standard est normal. On prescrit à la malade des injections sous-cutanées de dihydroergotamine de un centimètre cube chacune, ce qui soulage les accès en deux heures. C'est alors qu'apparaissent l'anorexie, des vomissements, entraînant un amaigrissement considérable ; pourtant l'électrocardiogramme demeure normal. Enfin, après deux injections dans la semaine, la malade s'injecte encore un centimètre cube de dihydroergotamine par voie sous-cutanée, pour un nouvel accès migraineux. Peu après apparaît une douleur sourde, constrictive, rétrosternale, qui ne cède pas au repas. La malade est traitée par les sédatifs et narcotiques, le repos au lit, sans que la douleur regresse. Elle est alors hospitalisée et un électrocardiogramme montre des altérations très nettes : inversion de l'onde T en dérivation 1, aV1 et V5, accentuation de l'onde Q en aV1 et V3. Ces altérations persistent pendant deux mois. La sédimentation globulaire, le compte leucocytaire, restent dans les limites normales. La douleur finit par disparaître. Mais les anomalies électriques persistent sous forme d'ondes T verticales, et persistance de l'onde Q en dérivation V3 et aV1.

La malade reprend ses occupations professionnelles mais les céphalées migraineuses persistent, rebelles aux divers traitements. Toutefois, une association d'ergotamine et de caféine, à petites doses, et très espacées, a soulagé la malade, tous les quinze jours au plus par voie buccale, quatre tablettes chaque fois. La douleur précordiale reparaît à l'effort mais non pas après l'ergotamine. La malade n'a pas réussi à récupérer son poids antérieur.

L'observation de GOLDFISCHER a atteint un point plus dramatique encore, puisqu'il s'agit d'infarctus du myocarde secondaire au traitement par les dérivés de l'ergot de seigle.

Il s'agissait d'une femme de 35 ans, atteinte depuis dix huit ans, soit depuis l'âge de 17 ans, d'accès migraineux absolument typiques. Ces huit dernières années, la malade a été traitée par des dérivés de l'ergot, ce qui a interrompu radicalement chaque crise migraineuse. La tolérance aux alcaloïdes a été parfaite, et aucun effet secondaire n'a été noté. Puis la malade est hospitalisée pour une douleur rétrosternale intense, constrictive, avec irradiation dans les deux épaules et dans les deux membres supérieurs. Chaque crise douloureuse sternale persiste pendant environ trente minutes.

La malade a remarqué spontanément que cette algie rétrosternale est survenue vingt minutes après une injection intramusculaire de zéro cinq milligramme (0,5 mg) de tartrate d'ergotamine, injection qui a été motivée par un accès migraineux particulièrement sévère qui avait résisté à l'administration par voie buccale de deux milligrammes de tartrate d'ergotamine. Bien qu'inefficace sur la céphalée, cette dose n'en avait pas moins été introduite dans l'organisme ; puis il s'y était ajouté la dose, intra-veineuse cette fois, de zéro, cinq milligramme (0,5 mg).

Dans la journée même de l'hospitalisation, on pratique un électrocardiogramme qui montre la disparition de l'onde R en dérivation V3, sans perturbations nettes du segment S-T ou de l'onde T.

Pour lutter contre la douleur rétrosternale on administre de fortes doses de sédatifs et de la mépéridine. De plus, la malade est au repos complet au lit.

Les altérations électrocardiographiques n'étaient pas absolument caractéristiques d'un **infarctus** récent du myocarde. Pourtant, ce diagnostic a été retenu devant la constatation :

- d'une élévation thermique, avec un maximum de 38°5,
- d'une augmentation de la numération leucocytaire,
- d'une accélération de la vitesse de sédimentation globulaire,
- de l'élévation du taux de transaminase glutamique oxalacétique sérique, à soixante seize unités.

Une fois ces diverses anomalies stabilisées, il s'est produit une nouvelle crise douloureuse rétrosternale, bientôt suivie de la constitution d'un frottement péricardique, tandis que sur les tracés de l'électrocardiogramme il y eut inversion des ondes T et à nouveau une élévation du taux sérique des transaminases. L'évolution se fit cependant vers la guérison et la malade put sortir de l'hôpital au vingt huitième jour.

Il semble qu'on puisse rattacher l'épisode initial de nécrose myocardique à une vasoconstriction intense des artères coronaires, sous l'action directe de la préparation d'ergot de seigle sur la musculature vasculaire.

La stase vasculaire qui en est résultée, ainsi que la thrombose ont entraîné quelques jours plus tard une nouvelle altération du myocarde.

Cette observation est particulièrement instructive :

- en effet il n'y a pas eu surdosage du dérivé de l'ergot puisque c'est à la suite d'une injection isolée de zéro, cinq milligramme (0,5 mg), que les accidents sont apparus (il

est vrai après une première prise par voie buccale de deux milligrammes (2 mg), celle-là inopérante ;

- il ne semble pas non plus y avoir contre-indication ; la malade était indemne de toute cardiopathie et l'électrocardiogramme était normal au début des manifestations.

Un pareil cas doit donc inciter à une particulière prudence dans l'emploi des dérivés de l'ergot, puisque dans des conditions absolument correctes des complications aussi graves qu'un infarctus du myocarde ont pu être déclanchées directement par le médicament.

- .. -

VI - CONCLUSIONS.

I - De récentes recherches physiopathologiques sont arrivées à considérer les crises migraineuses comme relevant d'un phénomène vaso-moteur, d'une vaso-dilatation des vaisseaux sinon céphaliques du moins cervicaux (carotidiens) mais cette hypothèse pathogénique, très vraisemblable, n'explique pas la cause première de ces perturbations vasomotrices auxquelles on a attribué une cause biochimique endogène.

II - Le traitement primitif et curatif des accès migraineux se ressent de ces incertitudes étiopathogéniques. Toutefois, partant de la notion d'une vasodilatation anormale, on a expérimenté l'un des plus puissants vasoconstricteurs dont nous disposions, l'ergot de seigle, sous la forme de ses alcaloïdes sympatholytiques. En clinique humaine, ces préparations se sont en effet montré capables d'interrompre rapidement une crise migraineuse à son début.

III - Malheureusement, ces alcaloïdes ne sont pas dénués de toxicité. Par ailleurs, dans l'indication particulière des céphalées migraineuses il faut renouveler fréquemment l'administration du produit, puisqu'il s'agit d'une évolution

chronique, par poussées renouvelées. Le malade arrive ainsi à recevoir, par voie buccale, sublinguale ou parentérale, des doses élevées - d'autant que le migraineux offre une grande tolérance aux alcaloïdes de l'ergot de seigle - et répétées.

IV - Des accidents de spasmes vasculaires ont été ainsi enregistrés, rarement il est vrai, mais sous une forme qui peut être alarmante :

- spasmes vasculaires des extrémités entraînant l'ischémie, voire la gangrène des territoires intéressés,

- spasmes coronariens pouvant aller jusqu'à l'anoxie et l'infarctus du myocarde.

V - Il faut donc être très prudent dans la posologie de ces alcaloïdes et plus encore dans leurs indications. Tout antécédent de cardiopathie, d'insuffisance rénale ou hépatique, de thyréotoxicose, d'état toxique ou infectieux, toute grossesse et post partum fébrile, représentent des contre indications formelles à l'administration répétée des alcaloïdes de l'ergot de seigle dans le traitement préventif et curatif des céphalées vasomotrices.

- .. -

Vu, le Président de Thèse :
Professeur M. MOUQUIN.

Vu, le Doyen de la Faculté :
Professeur L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE.

B I B L I O G R A P H I E.

M. BERGOUIGNAN : La place des anti-sérotonines dans le traitement des migraines et des céphalées vasomotrices. Presse Med. T. XVIII, pages 2176, 2178, 17 décembre 1960

L.S. BLUMENTHAL
M. FOCHS : Vascular headache : its treatment with sublingual ergotamine tartrate. Med. Jour. CII pages 47-51 Janv. 1960

F.E. CLEVELAND : Gangrene following ergotamine tartrate therapy of migraine. Bull. Mason Clin. II pages 19-16 mars 1948

J.J. DUBARRY
E. DUBARRY
G. BOUCHARENC : Le tartrate d'ergotamine - caféine, traitement de l'accés migraineux. Soc. Gastro-entérol. Sud-Ouest 28-29 nov. 1954

A.P. FRIEDMAN
A.P. BRAZIL
T.J. Von STORCH : Ergotamine tolerance in patients with migraine. Journ. Amer. Med. Assoc. CLVII pages 881-884, 12 mars 1955

M. FUCHS
L.S. BLUMENTHAL : Use of ergot preparation in migraines. Journ. Amer. Med. Assoc. CLXIII pages 1462-1464, 26 août 1950

J.D. GOLDFISCHER: Myocardial infarction secondary to ergot therapy. New-England Journ. Med. Boston CCLXII, pages 839-894, 28 avril 1960

H. GUGGISBERG : Mutterkorn; vom Gigt zum Heilstoff in 8°
343 pp Bâle 1960

F. HEPPNER : Die Migraine and ihre Pathogenese.
in 8° 100 pp Vienne 1957

LATOUR : Aspects actuels et diagnostic de l'ergotisme chez l'homme.
VI° journée Pathol. Comp. langue franç.
Montpellier 28-31 mars 1955

E. PARIS
R. STAUBER : Sur le dosage des alcaloïdes de l'ergot de seigle (claviceps purpurea)
Acad. Pharm. 7 déc. 1955

G.A. PETERS
B.T. HORTON : Headache : with special reference to excessive use of ergotamine preparations and withdrawal effects.
Proc.Staff. Meet Clin. XXVI pages 153-161,
25 avril 1951

E. PICHLER
A.M.OSTFELD
H. GOORELL
H.G.WOLFF : Studies on headache : central versus peripheral action of ergotamine tartrate and its relevance to the therapy of migraine headache.
Amer. Med. Assoc. Neurol et Phych. CXXVI
pages 571-577 décem. 1956

ROTHLIN
A. FANCHAMPS : Quelques développements récents de la pharmacologie de l'ergot de seigle. VI° Jour. Patol. Comp. langue française Montpellier 28-31 mars 1955

E. SAVINI : Recherches sur les substances sympatholytiques et ocytociques de la synthèse de la série de l'ergotamine.
Presse Méd. LXI pages 1291-1293, 10 oct. 1953

F.SCHILLER : Prophylactic and other treatment for "histaminic" "cluster" or "limited" variant of migraine.
Comparative study, therapeutic recommandations and discussion of the nature of the syndrome.
Jour. Amer. Med. Assoc. CLXXIII pages 1097-1911

M.Y. SWIRSEY : Ergotamine tartrate and caffeine (EC112) in migraine headache.
Connecticut Med. Journ. XVIII pages 121-123 février 1954

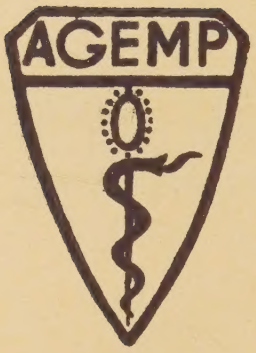
W.S. THOMPSON Jr
W.W. Mc CLURE
M. LANDOWNE : Prolonged vasoconstriction due to ergotamine tartrate; report of case with recovery, with objective evaluation of vascular findings.
Arc. Int. Med. LXXXV pages 691-698 avril 1950

J.R. YOUNG
A.W. HUMPHRIES : Severe arteriospasm after use of ergotamine tartrate suppositories.
Jour. Amer. Med. Assoc. CLXXV pages 1141-1145 1er avril 1961

R.G. ZOZAYA : Traitement des troubles circulatoires périphériques par les alcaloïdes hydrogénés de l'ergot de seigle.
Presse Méd. LXIV pages 1086-1097 13 juin 1956.

-----oOo-----

SPÉCIAL POUR LA MICROGRAPHIE



AGEMP
POLYCOPIE
8, rue Dante
PARIS-V•
Téléphone : ODÉon 58-9[illegible]